

Современное состояние проблемы герпесвирусной инфекции 6 типа у детей

М. В. ДЕМИДОВА, Л. В. КРАВЧЕНКО, М. А. ЛЕВКОВИЧ, А. А. АФОНИН

ФГБУ Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Минздрава России, Ростов-на-Дону

В обзоре литературы представлены современные данные об инфекции, связанной с вирусом герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6). ВГЧ-6 вызывает внезапную экзантему (розеолу) и лихорадку без сыпи, а также лихорадку новорожденных с судорожным синдромом, инфекционный мононуклеоз. В практической деятельности для диагностики ВГЧ-6 используют определение антител классов IgM и IgG или ПЦР.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), внезапная экзантема, лихорадка, инфекционный мононуклеоз, дети

Current State of Herpes Virus Type 6 in Children

M. V. Demidova, L. V. Kravchenko, M. A. Levkovich, A. A. Afonin

Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics Russia, Rostov-on-Don

The article presents a review of modern literature on infections associated with human herpes virus type 6 (HHV-6). HHV-6 causes exanthem subitum (roseola), and fever without a rash as well as infants' fever with convulsive disorder and infectious mononucleosis. To diagnose HHV-6 methods of detection of antibodies for the IgM and IgG or PCR are applied in practice.

Key words: human herpes virus type 6 (HHV-6), exanthem subitum (roseola), fever, infectious mononucleosis, children

Контактная информация: Демидова Марина Валерьевна — врач-педиатр отделения реабилитации детей ФГБУ РНИИАП Росздрава; 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43; 8 (863) 232-24-76

УДК 616.9:578.825.11

Внутриутробная инфекция является одной из важнейших медико-социальных проблем современного акушерства и перинатологии [1]. У большинства детей, умерших в детском возрасте от различных причин, фоновым заболеванием была внутриутробная инфекция и связанное с ней иммунодефицитное состояние [2]. По данным разных авторов, ВУИ развивается у 27,4–36,6% детей, рожденных у матерей группы высокого инфекционного риска, а в структуре смертности новорожденных инфекционная патология занимает 1–3 места, обуславливая от 11 до 45% потерь [3]. Заболевания, вызываемые вирусами семейства HERPESVIRIDAE, принадлежат к числу социально значимых, что определяется не только широким распространением герпесвирусной инфекции, но и разнообразием ее клинических проявлений, вплоть до летальных форм. Проявления герпесвирусной инфекции носят циклический характер: вслед за фазой первичной инфекции наступают периоды латентной инфекции и реактивации. Длительность периодов латентности и выраженность клинических симптомов при реактивации инфекции зависят от возможностей иммунной системы организма контролировать активность репликации вируса. Кроме того, все герпесвирусы, в том числе и вирус герпеса 6 типа, имеют выраженное иммуносупрессивное действие, подавляют клеточные и гуморальные реакции иммунитета [4]. Среди факторов, непосредственно влияющих на исход инфицирования, были определены различные параметры врожденного иммунитета. Исследования, проведенные в этом направлении [5], подтвердили влияния ряда иммунных механизмов на чувствительность к герпетической инфекции: НКТ-клетки в коже, интраэпителиальные, Т-лимфоциты в слизистой, интерфероны 1 типа, нейтрофилы, комплемент, естественные антитела. Нарушение какого-либо из факторов ассоциируется с развитием при заражении неvirulentными вариантами вируса и развитием летальных форм заболевания при заражении вирусом дикого типа [6]. В последние годы в России и за рубежом формируется интерес к новым вирусам герпеса человека 6, 7 типа [7].

Серологические исследования HHV-6 показали повсеместность случаев HHV-6 инфекции, ее обнаруживали во всех странах, где проводили исследования [8–11]. Вирус герпеса 6 типа был впервые выделен и идентифицирован в 1986 году у больных с лимфопролиферативными заболеваниями и был назван В-лимфотропным вирусом. [9]. Еще позже, в 1988 году, впервые выделен из крови 4 больных внезапной экзантемой младенцев возбудитель заболевания — вирус герпеса 6 типа. Активно проводимые зарубежные исследования свидетельствуют о широкой распространенности этой инфекции среди детей и значительной ее роли в патогенезе тяжелых клинических состояний. В нашей стране эпидемиология и клиническая картина герпеса 6 типа изучена не достаточно [10].

Публикации последних лет [4] свидетельствуют о том, что этиологическим фактором лихорадки новорожденного с судорожным синдромом, инфекционного мононуклеоза, энцефалита является герпесвирус 6 типа. В настоящее время выделяют два варианта: ВГ-6А и ВГ-6В, которые различаются по эпидемиологии, свойствам роста, последовательности нуклеотидов. У большинства здоровых взрослых и детей выявляется ВГ-6В [9]. Считается доказанным участие ВГЧ-6В в развитии не связанного с ВЭБ инфекционного мононуклеоза (мононуклеозоподобный синдром), лихорадочных заболеваний с генерализованной лимфаденопатией, внезапной экзантемы [13, 14]. Доказано значение ВГ-6 в развитии лимфопролиферативных поражений с моноклональной пролиферацией В-клеток. Выявлена причастность ВГЧ-6 к развитию острых гепатитов у взрослых и детей, в том числе и злокачественных форм заболевания с фульминантным течением и гибелью ребенка через неделю после появления первых симптомов.

In vitro наиболее активную репликацию вирусов наблюдают в Т-клетках. Вирус герпеса 6 селективно тропен к CD4-Т клеткам, но так же способен поражать Т-клетки с детерминантами CD3, CD5, CD7 и CD8 [12]. Так же он может размножаться в моноцитах, макрофагах, естественных киллерах, астроцитах, мегакариocyтах, эмбриональных

глиальных клетках, а так же В-лимфоцитах, инфицированных вирусом Эпштейна-Барр [10, 12]. In vivo ВГ 6 типа выделяют из многих органов и тканей (лимфатические узлы, эпителий канальцев почек, слюнные железы, мононуклеары периферической крови, а так же клетки ЦНС) [10].

В большинстве стран пик заболеваемости герпесом 6 типа приходится на возраст от 6 до 18 месяцев, со средним показателем примерно 9 месяцев [11]. В индустриально развитых странах частота носительства антител к ВГ-6 варьирует от 72 до 95% [9]. Известно, что герпетические инфекции занимают лидирующее положение среди оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных (индекс инфицированности составляет 966,2 на 1000 ВИЧ-инфицированных), причем среди ВИЧ-инфицированных, заразившихся при половом контакте, серопозитивность по ВГ-6 инфекции составляет 90,6%. Поскольку ВГ-6 широко распространен среди практически здоровых людей, а также из-за того, что недостаточно пациентов, у которых можно с уверенностью констатировать моноинфекцию ВГ-6, выявить особенности, а также характерные клинические проявления этой инфекции достаточно трудно. Предполагается, что ВГ-6 может играть определенную роль в этиологии развития рака, хронических заболеваний ЦНС, рассеянного склероза, синдрома хронической усталости. Однако в настоящее время значение ВГЧ-6 в патогенезе указанных заболеваний как этиологического фактора установлено не окончательно [7].

При исследовании сывороток крови людей различных возрастов учеными медицинского факультета Корнельского университета (США) удалось установить, что наиболее часто антитела к ВГЧ-6 выявляются у детей от 1 до 4 лет (до 100% положительных проб). С возрастом частота выявления антител к этому вирусу снижается, у лиц старше 40 лет антитела к ВГЧ-6 встречаются в 60% случаев. Английские ученые установили четкую корреляцию между возрастом детей и частотой сероконверсии: антитела к ВГЧ-6 обнаруживались у всех детей до 1 месяца, к 4—5 месяцам антитела выявляются только у 60% детей. Вероятно, высокая серопозитивность у детей первых трех месяцев жизни обусловлена материнскими антителами, попадающими в организм ребенка в период внутриутробного развития через плаценту. Как правило, начиная с 4—5 месячного возраста и в первые годы жизни, происходит инфицирование ВГЧ-6, однако известны случаи инфицирования и двухнедельных детей. С возрастом напряженность пассивного иммунитета к ВГЧ-6 у детей быстро снижается. По данным литературы, уже к 11 месяцам чувствительность детей к заражению ВГЧ-6 существенно увеличивается, а в 13—15 месячном возрасте у них отмечается нарастание титров собственных антител к вирусу. Конгенитальное и перинатальное инфицирование плода встречается редко, и клинические проявления заболевания в период беременности, как правило, отсутствуют [7].

Клиническая картина инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа у новорожденных и детей младшего возраста

В последние годы в отдельных работах высказывается предположение, что ВГЧ-6 является этиологическим агентом молниеносной экзантемы детей, лихорадки новорожденных с судорожным синдромом, инфекционного мононуклеоза [7]. Основными клиническими формами первич-

ной инфекции являются внезапная экзантема (розеола) и лихорадка без сыпи.

Клиническая картина розеолы описана рядом авторов еще в начале XX века. Типичная клиника розеолы проявляется высокой лихорадкой в течение 3—5 дней (в среднем 3,8), после снижения которой на теле ребенка появляется обильная пятнисто-папулезная сыпь. Во время лихорадки обычно не отмечается никаких катаральных явлений, не считая гиперемии зева. В некоторых случаях возможны умеренные диарея и рвота, отечность век, красные папулы или афты на передней стенке глотки (пятна Нагайама), кашель, увеличение шейных, затылочных лимфатических узлов, катаральный средний отит. Самочувствие мало страдает. Сыпь исчезает в течение 2 суток, не оставляя пигментации и шелушения. В редких случаях сыпь продолжается всего несколько часов [9].

Первичная ВГ-6 инфекция часто начинается с фебрильных судорог. Примерно треть всех фебрильных судорог у детей связано с ВГ-6-инфекцией [15]. Судороги при ВГ-6 инфекции отличаются более тяжелым течением, могут быть фокальными, продолжительными, повторными и являются факторами риска для последующего развития эпилепсии. Риск развития фебрильных судорог при первичной ВГ-6-инфекции составляет от 29 до 36% в зависимости от возраста.

Острая лихорадочная форма (лихорадка без сыпи) — одна из форм первичной ВГ-6-инфекции. Также ВГ-6-инфекция может протекать и без повышения температуры, вызывая раздражительность, насморк, жидкий стул [9].

Среди других проявлений первичной ВГ-6-инфекции следует отметить менингоэнцефалиты различной степени тяжести, клинически схожие с герпетическими, фульминантные гепатиты, синдром мононуклеоза, пневмонию, миокардит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру и другие заболевания. Поскольку ВГ-6 часто активируется на фоне различных острых заболеваний, не всегда можно решить, является ли его активизация этиологически значимой [9].

Современный подход к диагностике инфекции, вызванной вирусом герпеса 6 типа у новорожденных и детей первых месяцев жизни

В детских инфекционных стационарах России лабораторной диагностике ВГЧ-6 инфекции в настоящее время не уделяется должного внимания. В отечественных руководствах по медицине нет необходимой современной информации по ВГЧ-6 инфекции. Не утверждены стандарты лабораторного обследования на ВГЧ-6 инфекцию. Как правило, пациенты с ВГЧ-6 инфекцией проходят под диагнозом ОРВИ с аллергической сыпью [16]. Между тем, американскими исследователями показано, что до 10% случаев госпитализации детей младшего возраста с лихорадкой связано с ВГЧ-6 типа [15]. На сегодняшний день используемые в клинической практике диагностические методы неоднозначны, особенно в применении к новорожденным детям [17]. «Золотым стандартом» остается классический культуральный метод выделения вирусных возбудителей, что требует развития цитопатического действия вируса на культуре клеток после внесения исследуемых образцов. В настоящее время в зарубежных странах широкое распространение получила модификация культурального метода, так называемый «shell vial» или быстрый культуральный метод (БКМ), позволяющий выявить инфекционно активный вирус. В последние годы БКМ используется

в нескольких лабораториях в нашей стране. Этот метод обладает как высокой специфичностью, так и высокой прогностической значимостью [18].

В настоящее время для выявления ВГЧ-6 типа применяют серодиагностику (определение антител классов IgM и IgG) или ПЦР. Остальные методы (культуральный, иммуногистохимический, моноклональные антитела и др.) используются в основном в научных целях и не находят широкого применения в клинической практике. ПЦР-диагностика дает возможность выявить антиген ВГЧ-6 в сыворотке крови, что служит основанием для постановки диагноза активной ВГЧ-6 инфекции. Однако это не позволяет решить вопрос, является ли данная инфекция первичной или это активация дремлющего вируса. К недостаткам метода также относятся высокая его стоимость, необходимость соответствующего оборудования. Кроме того, после перенесенной первичной ВГЧ-6 инфекции вирус может выявляться в крови еще несколько месяцев, что может вводить в заблуждение.

Определение антител класса IgM позволяет установить диагноз текущей первичной ВГЧ-6 инфекции (при реактивации ВГЧ-6 инфекции антитела этого класса не образуются). IgM-антитела появляются в крови на 4–7 сутки от начала болезни и сохраняются в течение нескольких месяцев. Однако, по данным мировой литературы, до 5% являются постоянно IgM-позитивными к ВГЧ-6 [19].

IgG-антитела появляются в крови на 7–10 сутки болезни и сохраняются в течение всей жизни, поэтому однократное обследование на IgG-антитела позволяет лишь сделать вывод о том, встречался или нет пациент с ВГЧ-6 инфекцией. Для постановки диагноза необходимо обследование в динамике. Кроме того, можно отслеживать реактивацию ВГЧ-6 инфекции и контролировать эффективность терапии [20].

Характерным, но не специфическим, является снижение общего количества лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в течение первых нескольких дней болезни, достигая низшей точки на 4 день [11]. Первичная HHV-6-инфекция у иммунокомпетентных лиц диагностируется на основании корреляции наличия и нарастания титров вирусспецифических IgG и IgM с динамикой развития клинических проявлений заболевания. Серологическое исследование должно дополняться выделением вируса и/или обнаружением генома. При иммунных нарушениях и реактивации HHV-6-инфекции число таких геномнесущих клеток возрастает до 50–70, а обнаружение геномнесущих клеток в пределах 200–7500 свидетельствуют о патогенетической связи реактивированной HHV-6-инфекции с заболеванием [4].

В последние годы исследователи уделяют пристальное внимание изучению системы цитокинов при вирусных инфекциях у новорожденных детей [21]. Действие цитокинов, продуцируемых макрофагами в течение раннего индукционного ответа, определяет противoinфекционную защиту на первых этапах развития инфекционного процесса [22]. Причины нарушения цитокин-опосредованных механизмов, приводящих к развитию хронического течения заболевания остаются недостаточно изученными [23]. В последние годы новым и перспективным направлением является поиск маркеров восприимчивости к вирусной персистенции среди аллелей генов цитокинов. Аллельный полиморфизм генов цитокинов оказывает влияние на уровень экспрессии гена и количество продукции соответствующего белка [24]. Один из важнейших механизмов, по-

средством которого иммунокомпетентные клетки участвуют в защите от инфекции, вызванной вирусом герпеса, связан с продукцией интерферона γ (IFN γ), который обеспечивает первую линию защиты организма от вирусов [25]. Максимальный уровень продукции IFN ассоциирован с гомозиготным по аллелю А генотипом полиморфизма +874А/Т гена IFN γ . У носителей гомозиготного генотипа ТТ был обнаружен наиболее низкий уровень продукции IFN [26].

Современные подходы к терапии герпесвирусной инфекции

Лечение первичной ВГ-6 и ВГ-7-инфекции в подавляющем большинстве случаев не требуется. Показаниями для назначения лечения является развитие осложнений, например таких как менингоэнцефалит. *In vitro* ацикловир имеет крайне низкую активность против ВГ-6. Препаратами выбора являются фоскарнет (действует на оба варианта ВГ-6 и ВГ-7) и ганцикловир (преимущественно на ВГ-6В) [27]. Оба препарата разрешены для применения у детей с возраста 12 лет. Тем не менее в западных странах ганцикловир широко используется у детей в случаях осложненной инфекции [16]. Несмотря на то, что препараты ацикловир и ганцикловир были опробованы на нескольких пациентах с ослабленным иммунитетом, их клиническая эффективность осталась неясна. По данным ряда авторов, у иммунокомпетентных детей с инфекцией герпеса 6 типа тяжелого течения (энцефалит) был применен ганцикловир парентерально, но четких данных, свидетельствующих за положительный результат применения ганцикловира полученно не было [28]. Так же имеются данные об эффективности препарата фоскарнет в отношении герпеса 6 типа А и В, а ганцикловира — только в отношении HHV 6В [29, 30]. В настоящее время никаких конкретных препаратов для лечения заболевания не рекомендуется, поэтому используются лишь симптоматические средства [11]. В настоящее время имеются работы украинских исследователей по применению препарата протектазида для лечения герпетической инфекции 6 типа.

При хронических, персистентных вирусных инфекциях, как доказано многочисленными исследованиями, невозможно добиться эффективных результатов лечения без использования в комплексной терапии иммуномоделирующих препаратов. Это обусловлено существенными нарушениями иммунного статуса у этой категории больных. Интерфероны — полифункциональные белки, обладают иммуномодулирующим, противовирусным, антибактериальным действием, они также усиливают цитотоксичность, активируют макрофаги, участвуют в межклеточных взаимодействиях и процессах созревания иммунокомпетентных клеток. Наиболее изученным и разрешенным для применения у беременных и новорожденных, в том числе недоношенных детей, является Виферон, представляющий собой комплексный препарат рекомбинантного интерферона альфа с антиоксидантным комплексом — токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой [7].

Накопленный опыт применения ронколейкина при лечении различных клинических форм герпесвирусной инфекции демонстрирует высокую эффективность препарата. При проведении комплексной терапии ронколейкин сочетается с различными противогерпетическими средствами, в частности: с синтетическими аналогами нуклеотидов (ацикловир и др.), с противовирусными иммуномодулирующими препаратами (интерфероны, аллокин-альфа, панапир, глициризиновая кислота), с естественными нуклеотидными препара-

ратами (деринат, ферровир). Все используемые в настоящее время иммунные препараты с противовирусной активностью действуют на систему врожденного иммунитета, индуцируя продукцию интерферона-альфа и усиливая активность НК-клеток, и не имеют непосредственного действия на систему адаптивного иммунитета. Наблюдаемый в ряде случаев после лечения прирост CD8 лимфоцитов является следствием снижения депрессии, обусловленной герпетической инфекцией 6 типа, а не самостоятельного действия препарата. В отличие от них ронколейкин действует на оба звена иммунной системы. Кроме того, стандартная противовирусная терапия рекомендована при обострении герпесвирусной инфекции, т. е. при активной репликации вируса. Ронколейкин способствует коррекции иммунных дисфункций дополнительно и в фазу латентной инфекции, что делает проводимую терапию более комплексной и повышает ее эффективность. Таким образом, использование рекомбинантного интерлейкина-2 может быть показано на различных стадиях герпетической инфекции. На ранних стадиях инфекции этот цитокин активизирует защитную реакцию врожденного иммунитета — дендритных клеток и НК-клеток, на поздних стадиях он способствует накоплению вирусспецифических цитотоксических клеток. Более того, его эффект значим и для поддержания стадии латентности, поскольку ИЛ-2 уменьшает дефицит цитотоксических лимфоцитов и восстанавливает эффективность противовирусного контроля [31]. Перечисленные факты подтверждают обоснованность применения рекомбинантного интерлейкина-2 при герпесвирусной инфекции как в острый период, так и на стадии латентности [32].

Таким образом, представленные данные подтверждают актуальность изучения проблемы инфекции, вызываемой вирусом герпеса человека 6 типа, и показывают необходимость дальнейшего совершенствования методов диагностики и лечения герпесвирусных инфекций.

Литература:

1. Damato T. J., Winnen C. W., 2002; Lanari M. et al., 2003; Holler L. M., 2005; Remington J. S., 2004.
2. Учайкин В. Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей // Педиатрия. — № 4, 2004. — С. 7—11.
3. Агаронян Н. Г., Орджоникидзе Н. В. Анализ акушерских и перинатальных исходов при внутриутробной инфекции // Мат. 1-го Международного семинара «Инфекции в акушерстве и перинатологии». — Москва, апрель 2007 г. — С. 20—21.
4. Белова Е. Г., Кускова Т. К. Герпесвирусы 6, 7, 8-го типов // Лечащий врач. — № 2. — 2006.
5. Halford W. P., Balliet J. W. and Gebhardt B. M. Re-evaluating natural resistance to Herpes simplex virus type 1 // J. Virol. — 2004. — V. 78. — № 18. — P. 10086—10095.
6. Rouse B. T., Gierynska M. Immunity to Herpes simplex virus: a hypothesis // HERPES. — 2001. — V. 8. — Suppl. 1. — P. 2A—5A.
7. Каражас Н. В., Малышев Н. А., Рыбалкина Т. Н. и др.: «Методические рекомендации № 41». — М., 2007.
8. Крамарев С. А., Выговская О. В., Евтушенко В. В. и др. // Здоровье Украины. — № 19/1, 2006 г., Киев.
9. М. А. Никольский // Педиатрия. — 2008. — Т. 87. — № 4. — С. 52—55.
10. Мюкке Н. А., Сенцова Т. Б., Таточенко В. К. // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — 5(5). — С. 104—105.
11. Ермилова Н. // Педиатрия. — Т. 89. — № 5.
12. Исаков В. А., Сельков С. А., Мошетьова Л. К. и др. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей. — С-Пб, 2004. — 168 с.
13. Leach Ch. T. Human herpesvirus-6 and 7-infection in children: agent of roseola and other syndromes // Current Opinion in Pediatrics. — 2000. — 12 : 269—274.
14. Artsimovich N. G. Theses of Symposium with International Participation Current Problems of Clinical and Experimental Psychoneuroimmunology. — Tomsk, Russia, 1992. — Vol. 1. — P. 80—82.
15. Hall C. B., Long C. E., Schnabel K. C. et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation // N. Engl. J. Med. — 1994. — 331 : 432—438.
16. Никольский М. А. Инфекция, вызванная ВГЧ-6, у детей: современное состояние проблемы // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. — № 2. — 2008. — С. 93—98.
17. Володин Н. Н. Национальное руководство «Неонатология». — М., 2008 г.
18. Быстрый культуральный метод диагностики герпесвирусной инфекции: Методические рекомендации № 02.03-80. — Москва, 2008 г.
19. Suga S., Yoshikawa T., Asano Y. et al // Microbiol. And Immunol. — 1992. — V. 36. — P. 495.
20. Никольский М. А., Мессораш В. Г., Минченко С. И. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — № 4, 2008. — С. 22—24.
21. Особенности функционального состояния системы интерферона у матери и их доношенных новорожденных детей с внутриутробной вирусной инфекцией / Л. И. Королева, И. И. Евсюкова, А. М. Савичева и др. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2005. — № 4. — С. 54—57.
22. Хаитов Р. М. Физиологические особенности активации и торможения функций клеток иммунной системы. Рецепторные структуры и внутриклеточные сигнальные пути макрофагов и естественных клеток-киллеров / Р. М. Хаитов, В. М. Манько // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 2006. — Т. 92. № 6. — С. 662—676.
23. Балаболкин И. И. Влияние вирусных инфекций на состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями / И. И. Балаболкин, Т. Б. Сенцова, В. А. Булгакова и др. // Иммунология. — 2005. — № 1. — С. 21—25.
24. Карпова А. В. Сочетанный анализ аллельного полиморфизма генов цитокинов TFN-α, IL-4, IL-5, HLA — DRB-1, — DQA1, DQB1 при различных вариантах клинического течения атопического дерматита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2009. — 21 с.
25. Иммунологические аспекты патогенеза рецидивирующего генитального герпеса / Ю. К. Скрипкин и др. // Герпес. — 2008. — № 1. — С. 4—6.
26. М. А. Степанюк, Т. С. Маркова. Роль аллельного полиморфизма гена интерферона — гамма в патоморфозе герпетической инфекции / Сборника статей по материалам «Международной 69-й научной итоговой студенческой конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н. И. Пирогова». — Томск, 2010 год.
27. Human herpesvirus 6 (HHV6) DNA persists and reactivation in healthy children / Caserta M. T., McDermott M. P., Dewhurst S. et al. // J. Pediatr. — 2004. — 145 : 478—484.
28. Human herpesvirus 6 rhombencephalitis in immunocompetent children / Crawford J. R., Kadom N., Santi M. R. et al. // J Child Neurol. — 2007. — 22 (11) : 1260.
29. Williams M. V. HHV-6: response to antiviral agents. In: Human herpesvirus-6: epidemiology, molecular biology, and clinical pathology / Ablashi D. V., Krueger R. F., Salahuddin S. Z. (Eds.). — Elsevier Biomedical Press, Amsterdam. — P. 317.
30. Manichanh C., Olivier-Aubron C., Lagarde J. P. Selection of the same mutation in the U69 protein kinase gene of human herpesvirus-6 after prolonged exposure to ganciclovir in vitro and in vivo // J Gen Virol. — 2001. — 82 (Pt 11) : 2767.
31. Weiss A. Section on lymphocyte activation / A. Weiss, J. C. Cambier // Current Opinion in Immunology. — 2004. — V. 13. — P. 285—387.
32. Н. Б. Серебряная, В. Н. Егорова. — С.-Петербург, 2007.